

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. November 2004 (25.11.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2004/101010 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61L 27/28,
27/30, 27/34, 29/08, 29/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/005162

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Mai 2004 (14.05.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 23 676.7 15. Mai 2003 (15.05.2003) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): AESCULAP AG & CO. KG [DE/DE]; Am Aescu-
lap-Platz, 78532 Tuttlingen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GOLDMANN, Helmut
[DE/DE]; Risibergstrasse 5, 78532 Tuttlingen (DE).(74) Anwalt: RUFF, WILHELM, BEIER, DAUSTER UND
PARTNER; Kronenstrasse 30, 70174 Stuttgart (DE).(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: IMPLANT HAVING A LONG-TERM ANTIBIOTIC EFFECT

(54) Bezeichnung: IMPLANTAT MIT ANTIBIOTISCHER LANGZEITWIRKUNG

(57) Abstract: The invention relates to an implant having a long-term antibiotic effect, especially a vascular prosthesis, comprising a basic structure which defines the shape of the implant and is made of essentially nonresorbable or slowly resorbable polymeric material, and a coating made of a resorbable material. A metallic silver layer is provided on the polymeric material and below the coating.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Implantat mit antibiotischer Langzeitwirkung, insbesondere eine Gefäßprothese, mit einer die Form des Implantates vorgebenden Grundstruktur aus im wesentlichen nicht oder nur langsam resorbierbarem polymerem Material und einer Beschichtung aus einem resorbierbaren Material, wobei sich auf dem polymeren Material und unter der Beschichtung eine Schicht aus metallischem Silber befindet.

Beschreibung

Implantat mit antibiotischer Langzeitwirkung

5

Die Erfindung betrifft ein Implantat mit antibiotischer Langzeitwirkung. Die Infektion bei der Implantierung von Prothesen und anderen Implantaten stellt einen Risikofaktor dar, der sowohl von Ärzten als auch von

10 Patienten gefürchtet ist. Die Häufigkeit einer Implantatinfektion beträgt etwa 0,5 bis 5 %. Risikofaktoren sind bei künstlichen Gefäßimplantaten z.B. Notfalloperationen, eine subkutane Prothesenposition oder etwa eine Positionierung der Prothese in der Leistengegend. Man unterscheidet zwischen Frühinfektion, die in der Regel während einer Zeitdauer bis

15 zu 4 Monaten nach der Implantation auftreten und sogenannten Spätinfektionen, die sich in größeren Zeiträumen nach der Implantation bemerkbar machen. Klinische Berichte belegen z.B. für Infektionen der Aorta einen Auftritt nach 25 – 70 Monaten. In aorto-femorale Position beträgt die mittlere Zeit bis zum Ausbruch der Infektion 41 Monate. Extra

20 kavitäre Protheseninfekte treten früher auf (innerhalb 7 Monate). Zu den Keimen, die solche Infektionen verursachen gehören insbesondere *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und *Escherichia coli*. Die Infizierung erfolgt in der Regel durch intraoperative Kontamination. Sie kann aber auch postoperativ erfolgen, insbesondere bei einer

25 nicht völlig ausgeheilten Infektion des Patienten. Die Keime bzw. Mikroorganismen neigen dazu, sich an die Prothesenoberfläche anzuheften. Sie können dabei eine Mikrokolonie innerhalb eines Biofilmes bilden, wobei sie nach außen über längere Zeit abgeschlossen sein können. Insbesondere dann, wenn der Patient aus anderen Gründen geschwächt

30 ist, kann es zur virulenten Infektion und zu Entzündungsreaktionen unter Einschluss der Perigraft-Gewebes und der Anastomosenregion kommen.

Es ist bekannt, dass Silber eine antibiotische Wirkung besitzt. Silbersalze und metallisches Silber werden deshalb vielfach bei der Bekämpfung von Mikroorganismen eingesetzt. So ist es beispielsweise aus der WO 93/07924 bekannt, Gegenstände aus Kunststoffen, Metall und Keramik, die in den Körper gelangen, wie Fixiereinrichtungen, Nägel und Stifte, Katheter, Stents, Tracheostomierohre, Shunts, perkutane Verbinder, Wunddrainageeinrichtungen, Dentalimplantate und dergleichen mit einer bakteriziden Komponente, insbesondere aus Platin, Iridium, Gold, Silber, Quecksilber, Kupfer, Jod sowie deren Legierungen, Verbindungen und Oxide zu versehen. Die entsprechenden Stoffe werden in Form von ionisierten Atomen in einer Vakuumkammer durch ion-beam-assisted deposition (IBAD) aufgetragen. Biomedizinische Implantate mit ähnlichen Bakterizidenoberflächen sind in der US 5,492,763 beschrieben. Dort werden als biomedizinische Gegenstände unter anderem metallische Nadeln, urologische Katheter, perkutane Klammern sowie keramische und metallische Gegenflächen von Hüft- und Kniegelenken genannt.

Ferner ist es aus der WO 81/02667 bekannt, Implantate, wie beispielsweise künstliche Gelenke mit einer Oberflächenbeschichtung aus Silber oder Silberlegierungen mit einer Schichtdicke von 25 bis 500 Å zu versehen, um einerseits ein Bakterienwachstum zu verhindern, andererseits zu vermeiden, dass die Silbermenge so groß ist, dass umliegendes Bindegewebe beschädigt wird.

Aus der US 5,464,438 ist es weiterhin bekannt, Implantate aus textilem Material mit metallischem Gold zu bedampfen, um die Thrombosegefahr zu verringern.

Normalerweise werden textile Implantate, insbesondere dann, wenn sie als Ersatz für Hohlorgane, insbesondere Leitungsbahnen dienen, wozu hauptsächlich Gefäßprothesen gehören, mit abdichtenden Beschichtun-

gen versehen, um zumindest anfänglich die Poren der textilen Prothesen zu verschließen. Es wurde vorgeschlagen, bakterizide Stoffe in das Beschichtungsmaterial einzulagern, um auf diese Weise Infektionen nach der Implantation verhindern zu können. Solche Beschichtungen, die unter anderem auch Silberionen enthalten können, ergeben sich aus der WO 00/32247.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Implantat, insbesondere eine Gefäßprothese, mit antibiotischer Langzeitwirkung zu schaffen, wobei das Implantat in üblicherweise gehandhabt werden soll und die Infektionsgefahr auf ein Minimum reduziert ist.

Gegenstand der Erfindung ist ein Implantat mit antibiotischer bzw. antimikrobieller Langzeitwirkung, insbesondere eine Gefäßprothese, mit einer die Form des Implantats vorgebenden Grundstruktur aus im wesentlichen nicht oder nur langsam resorbierbarem polymerem Material und einer Beschichtung aus einem resorbierbarem Material, wobei sich auf dem polymeren Material und unter der Beschichtung eine Schicht aus metallischem Silber befindet.

An sich war zu befürchten, dass eine Interaktion zwischen der resorbierbaren Beschichtung und der Silberschicht eintritt. Dies ist auch tatsächlich der Fall, insbesondere dann, wenn die resorbierbare Schicht aus biologischem Material, wie Gelatine und Collagen besteht. Es wurde jedoch gefunden, dass diese Interaktion eher von Vorteil ist. So haben, wie später noch erläutert wird, Vergleichsversuche gezeigt, dass die Abgabe von Silberionen bei mit einer resorbierbaren Schicht versehenen Prothesen im Vergleich zu nur mit einer Silberschicht versehenen Prothesen anfänglich sehr hoch ist, selbst dann, wenn in der resorbierbaren Schicht kein Silber eingelagert war. Offenbar findet eine Korrosion der Silberschicht durch die Bestandteile der resorbierbaren Schicht statt, was während der Lagerung der Prothese bis ihrer Verwendung erfolgen

kann. Dabei lagern sich freigesetzte Silberionen in der resorbierbaren Schicht ab und werden mit deren Abbau beschleunigt freigegeben. Wird die Silberschicht ausreichend stark bemessen, dann beeinträchtigt dies die Langzeitwirkung der Silberschicht nicht, so dass die bakterizide Wirkung der Silberschicht auch dann noch über lange Zeit anhält, wenn die resorbierbare Schicht aufgelöst ist.

Die Silberschicht ist mit Vorteil auf der Oberfläche des Polymermaterials fest haftend und insbesondere in dieser verankert. Dies kann durch die aus dem Stand der Technik bekannten Bedampfungsverfahren, insbesondere durch das oben erwähnte IBAD-Verfahren bewerkstelligt werden. Deshalb ist die Silberschicht bevorzugt auf die Polymeroberfläche aufgedampft. Besonders bevorzugt ist es, wenn die Silberatome der Silberschicht in die Polymeroberfläche der Grundstruktur eingeprägt sind. Dies kann mit Vorteil durch Beschuss der Polymeroberfläche z.B. mit Argonionen während der Bedampfung bewerkstelligt werden.

Die Silberschicht deckt die Polymeroberfläche zumindest an den Stellen, an denen sie nach Implantation mit Bindegewebe in Kontakt kommt, vorzugsweise vollständig ab. Insbesondere liegt zumindest in diesen Bereichen geschlossene Silberschichten vor. Bei der bevorzugten Ausführungsform ist die Silberschicht so dick, dass sie in vivo, d.h. nach der Implantation, eine Verweildauer auf der Polymeroberfläche von mehr als einem Jahr, insbesondere mehr als 2 Jahren, besitzt und während dieser Zeit Silberionen abgibt. Mit besonderem Vorteil ist die Silberschicht so dick bemessen, dass beim Abbau im Körper nur ca. 5 bis 10 %, insbesondere 7 bis 8 % der Schichtdicke pro Jahr abgetragen werden. Es hat sich nämlich gezeigt, dass die in der Literatur beschriebene mögliche Schädigung des umliegenden Gewebes nicht eine Funktion der Schichtdicke der Silberschicht ist. Auch dickere Schichten geben pro Zeiteinheit nicht mehr Silberionen ab, dafür aber über eine längere Zeit. Bewährt haben sich Schichtdicken im Bereich von 1000 Å bis 2500 Å,

insbesondere solche, die bei ca. 1300 Å liegen. Solche Schichtdicken zeigen eine gute Langzeitwirkung. Die Schichtdicke kann auch größer sein und bis zu 4000 Å und mehr betragen, doch bringen größere Schichtdicken keine wesentlichen zusätzlichen Vorteile. Geringere

5 Schichtdicken können, insbesondere wegen der Wechselwirkung mit der resorbierbaren Schicht, zu einem unerwünscht frühen Nachlassen der Langzeitwirkung führen.

Als Polymermaterial für die Grundstruktur kommen die üblichen bei Imp-

10 lantaten, insbesondere Gefäßprothesen, verwendeten Polymere in Frage, wie Polyester, Polytetrafluorethylen, Polyurethan und in besonderen Fällen auch Polyamide, wobei in der Regel Polyester bevorzugt sind. Die Silberschicht befindet sich vorzugsweise zumindest auf der Seite bzw. den Seiten des Polymermaterials, die dem Bindegewebe zuge-

15 wandt ist. Die Silberschicht besteht vorzugsweise aus reinem elementarem Silber.

Die Grundstruktur des Implantats ist insbesondere dann, wenn es sich um eine Gefäßprothese handelt, aber auch bei Herniennetzen, Patches

20 u.dgl., porös, und die resorbierbare Schicht ist eine die Poren des Implantats abdichtende Imprägnierung. Wie oben bereits erwähnt, kann die resorbierbare Schicht aus biologischem Material gebildet sein, das gegebenenfalls auch vernetzt sein kann. Als Materialien kommen hier insbesondere Collagen, Gelatine und Albumin in Frage. Alternativ oder in

25 Kombination kann die resorbierbare Schicht auch von in vivo abbaubaren oder resorbierbaren synthetischen Polymeren und Copolymeren gebildet sein. Hier kommen neben mindestens teilweise wasserlöslichen Polymeren, wie Polyvinylalkohol, Carboxymethylcellulose, vorwiegend die Polymere und Copolymere von Hydroxysäuren in Frage. Hier han-

30 delt es sich insbesondere um Polymere und Copolymere von Glykolid, Lactid, Epsilon-caprolacton, Trimethylcarbonat und Paradioxonon. Auch Mischungen der Polymere kommen in Frage. Durch geeignete Wahl der

Polymere kann die gewünschte Resorptionsdauer eingestellt werden. Diese liegt vorzugsweise innerhalb von 4 Monaten und insbesondere innerhalb von 40 Tagen. Eine solche Zeit ist günstig, da die imprägnierende Wirkung je nach Art der Prothese während dieser Zeit aufgrund
5 des einwachsenden Bindegewebes nicht mehr erforderlich ist.

Die Beschichtung aus resorbierbarem Material, die bei einem flächigen Implantat auf nur einer Seite oder auch auf beiden Seiten vorgesehen sein kann und gegebenenfalls je nach Anwendungszweck auch aus un-
10 terschiedlichen Materialien bestehen kann, kann ihrerseits biologische Wirkstoffe enthalten, die während der Resorptionsdauer an die Umgebung abgegeben werden. Hier kommen vorwiegend Wirkstoffe in Frage, die kein Silber sind, beispielsweise Antibiotika mit besonderem Wirkungsspektrum oder auch Wachstumsfaktoren, Wirkstoffe mit hormonel-
15 ler Wirkung und dergleichen.

Eine poröse Grundstruktur wird mit besonderem Vorteil von einem textilen Material gebildet, wie dies beispielsweise bei Gefäßprothesen und Herniennetzen der Fall ist. Hier eignen sich Gewirke, Gestricke, Geflech-
20 te, Gewebe und Vliese, wobei üblicherweise Gewirke bevorzugt sind. Es können auch Kombinationen der textilen Strukturen in Frage kommen, beispielsweise Gewirke, die eine Vliesober-schicht aufweisen. Auch poröses Sintermaterial, wie expandiertes Polytetrafluorethylen kommt als polymeres Material in Frage und ist insbesondere bei Gefäßprothesen
25 ein häufig verwendetes polymeres Material.

Die Silberschicht ist zwar bevorzugt eine geschlossene Silberschicht. Dies bedeutet aber nicht, dass die Poren bei einer porösen Gefäßstruktur durch die Silberschicht verschlossen werden. Vielmehr passt sich die
30 Silberschicht der Oberflächenstruktur des polymeren Materials an, so dass die Poren ihre ursprüngliche Form und Größe behalten. Dies gilt für expandiertes Polytetrafluorethylen genauso wie für textiles Fasermaterial.

terial. Bei Fasermaterial ist die Faseroberfläche mit Silber beschichtet. Bei textilem Fasermaterial ist es möglich, die Fasern oder Garne mit der Silberschicht zu versehen, bevor daraus die Grundstruktur gebildet wird. Es ist jedoch ausreichend, wenn die fertige Grundstruktur an den zu-
5 gängigen bzw. gewünschten Stellen mit Silber bedampft wird, da es diese Stellen sind, die der Infektionsgefahr ausgesetzt sind und mit dem umliegenden Gewebe in Verbindung kommen.

Weitere Merkmale der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden
10 Beschreibung von bevorzugten Ausführungsformen in Verbindung den Unteransprüchen. Hierbei können die einzelnen Merkmale bei einer Ausführungsform jeweils einzeln oder zu mehreren verwirklicht sein.

Beispiel 1

15 Gewirkte Doppelvelourprothesen aus Polyester werden in eine rotierbare Spannvorrichtung eingespannt, so dass sie wie ein Bündel von parallelen Röhren mit Zwischenabständen nebeneinander freitragend hängen. Die Spannvorrichtung wird in eine für die Durchführung des IBAD-Verfahrens geeignete Vakuumkammer eingesetzt, wobei eine Silberbe-
20 dampfung der Gefäßprothesen unter gleichzeitigem Beschuss mit Argonionen durchgeführt wird. Die Beschichtung wird so lange durchgeführt, bis an der Außenseite der Gefäßprothesen bzw. der dort liegenden Fasern eine Dicke der Silberschicht von 1300 Å erreicht ist. Wenn erwünscht, kann vorher eine Grundierung durch Bedampfung mit anderen
25 Metallen vorgenommen werden. Silber ist auch in die Poren bzw. Zwischenräume zwischen den Fasern der Gefäßprothesen eingedrungen, so dass die Faseroberflächen auch an diesen Stellen beschichtet sind. Dort ist die Schichtdicke aufgrund der „Schattenwirkung“ bei der Bedampfung jedoch geringer.

30

Die so beschichteten Gefäßprothesen werden aus der Spannvorrichtung entnommen und dann in üblicherweise mit resorbierbarem Material zu-

- mindest an ihrer Außenseite unter Verschluss der porösen Struktur imprägniert. Diese Imprägnierung kann in herkömmlicher Weise mit Collagen vorgenommen werden, bei dem eine Teilvernetzung mit Glutaraldehyd vorgenommen wird. Bevorzugt ist eine ebenfalls bekannte
- 5 Beschichtung mit Gelatine, die mit Diisozyanat vernetzt wird. In die Beschichtungslösung können, wie erwähnt, biologisch aktive Wirkstoffe eingebracht sein, um während der späteren Resorption der Schicht die biologische Aktivität zu entwickeln.
- 10 Bestimmungen der Silbermenge auf den Gefäßprothesen (noch ohne resorbierbare Schicht) haben ergeben, dass der Silberanteil, bezogen auf das Gesamtgewicht der metallisierten Prothese im Bereich von 0,4 bis 0,8 Gew.% liegt. Der Silberanteil hängt unter anderem von der Porosität der Grundstruktur der Gefäßprothese ab. Dicht gewirkte Strukturen
- 15 besitzen ein prozentuell geringeren Silberanteil als mehr poröse Strukturen. Ferner kann durch die Verfahrensführung, wie Bewegung der Implantate während der Bedampfung, besondere Strömungsführung der Dampf- bzw. Gasströme, Einfluss auf die Durchdringung des porösen Implantats mit Silber genommen werden. Falls beispielsweise auch eine
- 20 Innenbeschichtung von rohrförmigen Prothesen mit Silber erwünscht ist, können die Prothesen auch während der Beschichtung mit Silberdampf innen durchströmt werden. Ein Wenden der Prothese vor einer wiederholten Bedampfung führt ebenfalls zu einer Innenbeschichtung.
- 25 Vergleichsversuch
- Eine Gefäßprothese nach Beispiel 1, die aber noch nicht mit der resorbierbaren Imprägnierungsschicht versehen war, wurde in Phosphatpuffer (PH 7,4) bei 37°C gelagert, wobei ein täglicher Wechsel des Phosphatpuffers vorgenommen wurde und der Silbergehalt in der vorgehen-
- 30 den Phosphatpufferprobe bestimmt wurde. Der Versuch erstreckte sich über die Zeitdauer von 365 Tagen. Der Silbergehalt im entnommenen Phosphatpuffer lag anfänglich bei 35 Mikrogramm/l und nahm dann

schnell und nach 50 Tagen (15 Mikrogramm/l) langsam ab, wobei er nach 365 Tagen noch bei ca. 5 Mikrogramm/l lag.

Unter gleichen Bedingungen wurde eine Gefäßprothese gemäß Beispiel 1 untersucht, die mit einer resorbierbaren Imprägnierungsschicht aus mit Diisocyanat vernetzter Gelatine beschichtet war. Obwohl der Gelatine kein Silber zugesetzt wurde, zeigte sich im Phosphatpuffer anfänglich ein hoher Silbergehalt im Bereich von ca. 70 bis 80 Mikrogramm/l, der zwar etwas zurück ging aber erhöht blieb, bis die resorbierbare Schicht im wesentlichen aufgelöst war. Erst nach etwa 50 Tagen war der Silbergehalt im Phosphatpuffer auf den Wert abgesunken, den die nicht mit der Imprägnierungsbeschichtung versehene Gefäßprothese nach 50 Tagen zeigte, wonach die Abgabe der Silberionen in den Phosphatpuffer im wesentlichen gleich verlief, wie bei der Gefäßprothese ohne Imprägnierungsbeschichtung.

Dieser Vergleich zeigt, dass durch die Imprägnierungsbeschichtung die Silberschicht angegriffen war und Silberionen in die Imprägnierungsbeschichtung abgegeben wurden, die dann beschleunigt und vermehrt in den Phosphatpuffer gelangten. Danach zeigte die mit der Imprägnierungsschicht versehene Gefäßprothese eine vergleichbare Abgabe von Silberionen, was bedeutet, dass die anfängliche starke Silberabgabe keinen negativen Effekt auf die Langzeitwirkung zeigt.

25

Gewebereaktion

Gefäßprothesen, die in ähnlicher Weise hergestellt, aber mit Silberschichten von 1600 Å und 2500 Å versehen wurden, wurden Ratten, Kaninchen und Schweinen implantiert. Bei der Explantation nach 3 bzw. 6 Monaten zeigte sich eine gute Integration. Alle Implantate waren ohne Befund. Auch die inneren Organe waren ohne Befund. Es zeigten sich keine chronischen Entzündungsreaktionen.

Künstliche Infektion

Zum Vergleich wurden erfindungsgemäße Implantate und solche, die
5 anstelle einer Silberschicht auf der Grundstruktur eine Einlagerung von
Silberacetat in der resorbierbaren Beschichtung enthielten, herangezo-
gen. Die Vergleichsproben wurden künstlich mit Problemkeimen infiziert
und in Kaninchen implantiert. Die Explantation erfolgte nach 7 Tagen.
Danach wurden die Vergleichsproben 48 Stunden in caso-Bouillon inkubiert,
10 wonach eine Keimzahlprüfung durchgeführt wurde. Bei 36 Proben
wurde die Keimzahlbesiedelung mikrobiologisch bestimmt. Es zeigte
sich, dass bei den erfindungsgemäßen Implantaten lediglich 22 %, d.h. 8
Implantate mit einer geringen Anzahl von Keimen besiedelt waren, wäh-
rend bei den Implantaten mit Silberacetat in der resorbierbaren Be-
15 schichtung 67 % entsprechend 23 Implantaten infiziert waren.

Patentansprüche

1. Implantat mit antibiotischer Langzeitwirkung, insbesondere Gefäßprothese, mit einer die Form des Implantates vorgebenden Grundstruktur aus im wesentlichen nicht oder nur langsam resorbierbarem polymerem Material und einer Beschichtung aus einem resorbierbaren Material, wobei sich auf dem polymeren Material und unter der Beschichtung eine Schicht aus metallischem Silber befindet.
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Silberschicht auf dem Polymermaterial fest haftet, insbesondere in diesem verankert ist.
3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Silberschicht auf die Polymeroberfläche aufgedampft ist.
4. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Silberatome der Silberschicht in die Polymeroberfläche der Grundstruktur eingeprägt sind, insbesondere durch Beschuss mit Argonionen in die Polymeroberfläche eingedrungen sind.
5. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Silberschicht eine im wesentlichen geschlossene Schicht ist und insbesondere so dick ist, dass sie in vivo eine Verweildauer von mehr als einem Jahr insbesondere mehr als zwei Jahren besitzt und während dieser Zeit Silberionen abgibt.
6. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Silberschicht so dick ist, dass beim Ab-

bau im Körper maximal etwa 5 bis 10 %, insbesondere maximal 7 bis 8 %, der Schicht pro Jahr abgetragen werden.

- 5 7. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Silberschicht eine Schichtdicke von 2500 bis 1000 Å, insbesondere von ca. 1300 Å besitzt.
- 10 8. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Silberschicht ausschließlich aus elementarem Silber besteht.
- 15 9. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundstruktur porös ist, die Silberschicht die Poren offen lässt und die resorbierbare Schicht eine die Poren des Implantats abdichtende Imprägnierung ist.
- 20 10. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die resorbierbare Schicht aus gegebenenfalls vernetztem biologischem Material gebildet ist.
- 25 11. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die resorbierbare Schicht aus in vivo resorbierbarem, insbesondere abbaubaren, synthetischen Polymeren und Copolymeren, insbesondere solchen aus mindestens einer Hydroxysäure gebildet ist.
- 30 12. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung der resorbierbaren Schicht so gewählt ist, dass sie spätestens nach vier Monaten, insbesondere spätestens nach ca. 40 Tagen, resorbiert ist.

13. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung aus resorbierbarem Material ihrerseits Wirkstoffe enthält, die während der Resorption der resorbierbaren Schicht abgegeben werden.

5

14. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundstruktur von einem textilen Material, insbesondere einem Gewirk, gebildet wird.

10

15. Implantat nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Fasern der textilen Grundstruktur mindestens an den Stellen mit Silber beschichtet sind, die nach mindestens einer Oberfläche des Implantats weisen, wobei vorzugsweise im wesentlichen die gesamte Oberfläche der Fasern mit Silber beschichtet ist.

15

16. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundstruktur von einem gesinterten Material, insbesondere expandiertem Polytetrafluorethylen gebildet wird.

20

17. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es als Prothese zum Ersatz von Hohlorganen, insbesondere als Gefäßprothese ausgebildet ist.

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/005162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L27/28 A61L27/30 A61L27/34 A61L29/08 A61L29/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 530 951 B1 (BATES BRIAN L ET AL) 11 March 2003 (2003-03-11) column 24, line 5 - line 15; claims; figure 18	1-17
Y	DE 32 28 849 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 9 February 1984 (1984-02-09) page 7, line 1 - page 9, line 25; claims; figure 1	1-17
Y	US 2003/050689 A1 (MATSON LOUIS R) 13 March 2003 (2003-03-13) paragraphs '0034!', '0081!'; claims	1-17
A	US 6 296 863 B1 (TROGOLO JEFFREY A ET AL) 2 October 2001 (2001-10-02) cited in the application the whole document	
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 August 2004

Date of mailing of the international search report

16/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Langer, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/005162

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 2003/049300 A1 (TERRY RICHARD N) 13 March 2003 (2003-03-13) the whole document</p> <p>-----</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/005162

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 6530951	B1	11-03-2003	AU WO	4995997 A 9817331 A1	15-05-1998 30-04-1998
DE 3228849	A	09-02-1984	DE	3228849 A1	09-02-1984
US 2003050689	A1	13-03-2003	AU WO	3724900 A 0051659 A1	21-09-2000 08-09-2000
US 6296863	B1	02-10-2001	AU EP WO	3580500 A 1133326 A2 0032247 A2	19-06-2000 19-09-2001 08-06-2000
US 2003049300	A1	13-03-2003	US AU CA CN EP JP WO US	6716895 B1 4508801 A 2394214 A1 1434729 T 1265650 A2 2003529630 T 0143788 A2 2004116551 A1	06-04-2004 25-06-2001 21-06-2001 06-08-2003 18-12-2002 07-10-2003 21-06-2001 17-06-2004

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/005162

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L27/28 A61L27/30 A61L27/34 A61L29/08 A61L29/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 6 530 951 B1 (BATES BRIAN L ET AL) 11. März 2003 (2003-03-11) Spalte 24, Zeile 5 - Zeile 15; Ansprüche; Abbildung 18	1-17
Y	DE 32 28 849 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 9. Februar 1984 (1984-02-09) Seite 7, Zeile 1 - Seite 9, Zeile 25; Ansprüche; Abbildung 1	1-17
Y	US 2003/050689 A1 (MATSON LOUIS R) 13. März 2003 (2003-03-13) Absätze '0034!', '0081!'; Ansprüche	1-17
A	US 6 296 863 B1 (TROGOLO JEFFREY A ET AL) 2. Oktober 2001 (2001-10-02) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. August 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/08/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Langer, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/005162

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2003/049300 A1 (TERRY RICHARD N) 13. März 2003 (2003-03-13) das ganze Dokument -----	

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP2004/005162

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6530951 B1	11-03-2003	AU 4995997 A WO 9817331 A1	15-05-1998 30-04-1998
DE 3228849 A	09-02-1984	DE 3228849 A1	09-02-1984
US 2003050689 A1	13-03-2003	AU 3724900 A WO 0051659 A1	21-09-2000 08-09-2000
US 6296863 B1	02-10-2001	AU 3580500 A EP 1133326 A2 WO 0032247 A2	19-06-2000 19-09-2001 08-06-2000
US 2003049300 A1	13-03-2003	US 6716895 B1 AU 4508801 A CA 2394214 A1 CN 1434729 T EP 1265650 A2 JP 2003529630 T WO 0143788 A2 US 2004116551 A1	06-04-2004 25-06-2001 21-06-2001 06-08-2003 18-12-2002 07-10-2003 21-06-2001 17-06-2004